Дефинитивно лъчелечение, съчетано с таргетна терапия при локорегионално авансирани карциноми на ларинкс, хипофаринкс и орофаринкс – предварителни резултати по отношение опита на един център с приложение, поносимост и ранни странични реакции

Definitive Radiotherapy Combined with Targeted Therapy in Locoregional Advanced Cancer of Larynx, Hypopharynx and Oropharynx-preliminary Report of Single Institution Experience, Patients Compliance to the Treatment Protocol and Early Toxicity

Ивановска Хр.¹, Енчева Е.¹, Радева Т.¹, Паламудова Д., Илиев Г.³, Билюкова С.¹,
Гуглева Т., Желев К., Димитрова Е.², Цонев Н., Щерев И.²

¹Клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна

²Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна

³Клиника по УНГ, УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна

Ivanovska Hr.¹, Encheva E.¹, Radeva T.¹, D. Plalamudova D.¹, Iliev G.³, Biulykova S.¹,
Gugleva T.¹, Zhelev K.¹, Dimitrova E.² Tsonev N.², Shterev I.²

¹Radiotherapy Department, University Hospital “St. Marina” – Varna

²Medical Oncology Department, University Hospital “St. Marina” – Varna

³ENT Department, University Hospital “St. Marina” – Varna

Резюме:

Цел: Да се докладва клиничният опит на Клиника по лъчелечение към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, при прилагане на дефинитивно лъчелечение, съчетано с цетуксимаб при пациенти с локорегионално авансирал карциноми на глава и шия (КГШ), наблюдаваната токсичност и протоколи за овладяването ѝ.

Материали и методи: Проучването включи 36 пациенти с локорегионално авансирал КГШ, постъпили за провеждане на дефинитивно лъчелечение, съчетано с цетуксимаб в периода 2015 – 2018 г. При всички на базата на планиране с ПЕТ-КТ се приложили техники на облъчване VMAT и IGRT, с предписание до 70 Gy в първичния тумор и ангажираните лимфни възли. Ербитуксът се приложи в натоварваща и поддържаща доза. В Клиника по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, съвместно с Клиника по медицинска онкология бе създаден протокол за премедикация на пациентите. Оценка на реакциите ставаше от лекуващия лекар по скалата на CTCAE vers. 4.0.

Резултати: По време на прилагането на натоварващата доза при 6 от всичките 36 пациенти е наблюдавана анафилактична реакция. Само при двама пациенти е наложена корекция на две инфузии поддържаща доза на 75 процента, без прекъсване на лъчелечението и инфузиите. Един пациент отказва да продължи терапията. Един пациент починал от сърдечна коморбидност на втората седмица. Всички останали 26 пациенти приключиха лъчелечението, съчетано с таргетна терапия в пълен обем, като се наблюдава само умерена токсичност по отношение на кожата и нейните придатъци до 3 степен. Не е наблюдавана хематологична токсичност.

Заклучение: 75% от пациентите приключиха лечението в пълен обем, с максимум трета степен реакции и с нормално качество на живот. Понастоящем това е първото известно проучване в Българската клинична практика по отношение на използване на цетуксимаб в комбинация с лъчелечение и докладване на резултати от ранна токсичност и поносимост.

Abstract:

Objective: To report the clinical experience of Radiotherapy Department at University Hospital St. Marina, Varna, with definitive radiotherapy combined with targeted therapy Cetuximab in patients with locally advanced head and neck carcinoma (LAHNC), the observed toxicity and management protocols

Materials and Methods: The study included 36 patients with LAHNC who received definitive radiotherapy combined with Cetuximab in the period 2015-2018., VMAT and IGRT irradiation techniques were applied in all patients, with a prescription of total dose to 70Gy in the primary tumor and the involved lymph nodes, based on PET-CT. Cetuximab was administered according to the known protocol. Both Radiotherapy and Medical Oncology Departments of the University Hospital “St. Marina” – Varna elaborated common protocol for pre-medication. The side effects were evaluated by the treating physician according to the CTCAE vers. 4.0

Results: During the application of the loading dose, an anaphylactic reaction was observed in 6 out of all 36 patients. The reduction of maintenance doses with 75% was done only in two patients without interruption of radiotherapy schedule and the planned infusions. One patient refuses to continue therapy. One patient died of cardiac comorbidity in the second week. All the others 26 patients completed the full course radiotherapy combined with full dose target therapy, with only moderate toxicity up to grade 3. No haematological toxicity was observed.

Conclusion: The reported patients compliance was high 75%, with no higher than grade 3 side effects and a good quality of life. To our knowledge currently, this is the first study in Bulgarian clinical practice regarding the application of Cetuximab in combination with radiation therapy and reporting of early toxicity and patients compliance.

Въведение

Карциномите на глава и шия (КГШ) са хетерогенна група. Те заемат седмо място по честота сред неопластичните заболявания и девето място по смъртност [1]. През 2015 г. в световен мащаб са регистрирани 5.5 милиона души с КГШ, сред които 1.7 милиона с карцином на орофаринкса и 1,4 милиона с карцином на ларинкс [2]. Летален изход е настъпил при 379.000 болни – 127.000 с карцином на орофаринкс и 105.900 с карцином на ларинкс [3]. В Европа всяка година се диагностицират около 139.000 нови случаи с КГШ, с относителна степен на едногодишна и петгодишна преживяемост, съответно 72% и 42% [4]. Средните стойности на заболяемост и смъртност от КГШ в България за 2012 г. са 22.2/100 000 и 11.5/100 000, а петгодишна релативна преживяемост при карциноми на орофаринкс (за 2000-2007 г.) е 13.5% [5].

През последните десетилетия лъчелечението (ЛЛ) измести хирургията като водещ метод при локално авансиралите КГШ [6]. За подобряване на лечебните резултати са проучени различни стратегии – алтерниращи режими на фракционирание [7], индукционна химиотерапия (ХТ) [8], едновременно ЛЛ със системно лечение-ХТ и таргетна терапия. Лъчелечение, съчетано с химиотерапия, се наложи като органосъхраняващ подход при лечението на локално авансиралите тумори на орофаринкс, ларинкс и хипофаринкс [9]. Съчетаният подход води до подобрени локорегионален контрол и обща преживяемост, сравнено със самостоятелно лъчелечение.

С метаанализ на 93 рандомизирани проучвания, включващи 17346 пациенти, Pignon et al. [10] показват, че прибавянето на ХТ към ЛЛ води до абсолютно подобрение на преживяемостта с 4,5%, а при едновременно лъчехимиолечение това подобрение е с 6.5%. Но препоръчаната доза цисплатина 100 мг/м² е свързана със сериозна токсичност, което води до компрометиране на пълния обем на лечението и на крайните лечебни резултати.

Това е и причина да се търси медикамент с по-нисък профил на токсичност и по-добър ефект с цел подобряване както на лечебните резултати, така и поносимостта на терапията и качество на живот на пациентите [11].

Рецепторът на епидермалния растежен фактор (ЕРФР-EGFR) принадлежи към семейството ErbB на тирозинкиназния рецептор (РТК).

Четири гени рецептори, кодиращи EGFR, са: (EGFR/erbB-1), c-erbB-2/HER2, c-erbB3-/HER3 and c-erbB4/HER4. Всеки член от семейството ErbB се състои от домейн на ТК, който се намира в цитоплазмата, един трансмембранен домейн, който прави еднократно преминаване през цитоплазмената мембрана, и екстрацелуларен гликиран свързващ лиганд домейн. Всъщност това е основание през последните години да се изследват множество пан-регулатори на EGFR като предиктивни и прогностични фактори, а също и като потенциална възможност за приложение на прицелна терапия, в това число и Cetuximab (цетуксимаб). Cetuximab е одобрен за използване от FDA през март 2006 г. в съчетание с ЛЛ при пациенти с локорегионално авансиралите КГШ. Той е ЕРФР инхибитор и се прилага за лечение на КГШ (орофаринкс, хипофаринкс и ларинкс), на ректум и недребноклетъчен карцином на бял дроб. Молекулата е химерно моноклонално антитяло (от мишки или човешко) [12].

Свърхекспресия на EGFR се наблюдава при 90% от тумори на глава и шия и се свързва с лоша прогноза [13]. Амплификацията на EGFR се асоциира с лош локорегионален контрол и преживяемост при КГШ [14]. Цетуксимаб инхибира репарацията на двойноверижните разкъсвания на ДНК, има синергична активност с ЛЛ и ХТ.

Според NCCN ЛЛ, съчетано с цетуксимаб, се препоръчва като алтернатива на хирургичното лечение, както и на ЛЛ, съчетано с цисплатина, при Т3 и Т4 тумори, с цел органосъхраняване и по-ниска токсичност [15].

През 2006 г. Bonner et al. доказват, че ЛЛ, съчетано с цетуксимаб, води до подобрен локорегионален контрол и преживяемост в сравнение със самостоятелното ЛЛ, като не е наблюдавана токсичност, която да компрометира лечението и качеството на живот [16].

С тази цел споделяме опита при приложението на дефинитивно ЛЛ, съчетано с цетуксимаб, наблюдаваните реакции и възможността от реализирането на лечението в пълен обем.

Цел

Целта на настоящото проучване е да докладва клиничния опит на Клиника по лъчелечение към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, при прилагане на дефинитивно ЛЛ, съчетано с цетуксимаб при

пациенти с локорегионално авансирал карциноми на ларинкс, хипофаринкс и орофаринкс, по отношение на поносимост, наблюдавана токсичност и протоколи за овладяването ѝ.

Материали и методи

Пациенти

За период 06. 2015 г. – 02. 2018 г., в Клиника по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, постъпиха 36 пациенти с локорегионално авансирал КГШ за провеждане на дефинитивно ЛЛ, съчетано с цетуксимаб. Характеристиките на пациентите са представени в Табл. 1. Средната възраст на пациентите е 68,7 години (46 – 75), сред които 31 мъже и 5 жени.

Таблица 1. Характеристики на пациентите

Характеристики	Общо 36 (100%)
Пол	
Мъже	31 (86%)
Жени	5 (14%)
Средна възраст	68,7 г. (46 – 75)
Локализация	
Орофаринкс	15 (41%)
Ларинкс	10 (28%)
Хипофаринкс	11 (31%)
Пърформанс статус	
0	31 (86%)
1	5 (14%)
Придружаващи заболявания	
Да	12 (33,3%)
Не	24 (66,6%)
Тютюнопушене	
Да	29 (80%)
Не	7 (20%)
Алкохолна консумация	
Да	29 (80%)
Не	7 (20%)
Т категория	
T1-2	0 (0%)
T3	20 (55%)
T4	16 (45%)
N категория	
N0	5 (14%)
N1	13 (36%)
N2	16 (44%)
N3	2 (6%)
Стадий	
III	13 (36%)
IV	23 (64%)

Преобладават пациентите с карцином на орофаринкс (15), следвани от карцином на хипофаринкс (11) и ларинкс (10). В четвърти стадий са 23 от пациентите, останалите 13 са в 3 стадий.

Лечение

Всички пациенти са обсъдени на общоболничната онкологична комисия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, както и насочени за саниране на устната кухина, стадиране с КТ с контраст и ПЕТ/КТ, проведен на плоска маса в позиция на облъчване. При всичките пациенти анатома – топографското планиране е осъществено на базата на сливане на образите от КТ симулацията със стадиращия ПЕТ/КТ с плоска маса. Мишенните обеми са контурирани на базата на RTOG атласите за контуриране при тумори на глава и шия. Първичният тумор и ангажираните лимфни възли получиха ООД= 70 Gy в 33 или 35 фракции. Мишенните обеми висок и нисък риск получиха съответно 60 Gy и 56 Gy. Осигурителната зона от КМО до ПМО е 3-5 мм. При всички пациенти се приложиха високотехнологични техники на облъчване VMAT (Volumetric modulated arc therapy-Обемно ротационно модулирано ЛЛ) и IGRT (Image guided radiotherapy-Образно ръководено ЛЛ). Виж. Табл. 2.

Таблица 2. Характеристики на лечението

Характеристики	Общо 36 (100%)
ПЕТ-КТ за планиране на ЛЛ	36 (100%)
VMAT техника	36 (100%)
IGRT техника	36 (100%)
Доза в мишенни обеми	
ООД	
70Gy	34 (93%)
60Gy	1 (3,5%)
26Gy	1 (3,5%)
Ербитукс	
Приложен само натоварваща доза	6 (17%)
Приложен всички цикли в пълен обем	26 (78%)
Приложение частично	4 (5%)

Приложение на цетуксимаб

Според препоръките за използване на медикамента се назначиха 7 инфузии на медикамента, една натоварваща и 6 поддържащи дози. Натоварващата доза се приложи една седмица преди първата фракция на облъчване, 400 мг/м² площ за 120 минути. Поддържащите инфузии са 6 на брой, по 250 мг/м² площ, приложени за 90 минути.

В Клиниката по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна съвместно с Клиника по медицинска онкология се създаде протокол за премедикация на пациентите.

Протоколът за натоварваща доза за премедикация включва: 20 мг дексаметазон – два часа

преди инфузията, 40 мг метилпреднизолон и.в. и 1 амп. антиалерзин – 30 мин преди инфузията. При всички пациенти инфузията се приложи постпрандиално и при стойности на кръвното налягане над 120/80. Пациентите се наблюдаваха активно от лекар през първите 45 минути от инфузията.

Протоколът за поддържаща доза за премедикация включва – 8 мг дексаметазон и.в., два часа преди инфузия, 40 мг метилпреднизолон и.в. и 1 ампула антиалерзин и.м., половин час преди инфузия. Инфузията се приложи постпрандиално и при стойности на кръвното налягане над 120/80. Пациентите се наблюдаваха активно от медицински специалист.

Страничните реакции се оценяваха от лекуващия лекар по скалата на Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

Резултати

По време на прилагането на натоварващата доза при 6 от всичките 36 пациенти се наблюдава анафилактична реакция, проявена с унесеност, втрещен поглед, хипогликемия, хипотония. Генерализиран обрив по тялото се наблюдава при двама пациенти, а при други двама спиране на дишането и сърдечен арест, поради които се извърши кардиопулмонарна ресусцитация. При 5 от тях реакциите се проявиха през първите 15 минути от инфузията, докато само при един анафилактичната реакция се наблюдава след 40-тата минута. Всичките пациенти с анафилактична реакция са от мъжки пол, на средна възраст 61,3 г. (46 – 75). Трима от пациентите с анафилактичен шок са 3 стадий и трима – 4 стадий, като трима от тях с карцином на орофаринкс, двама с карцином на хипофаринкс и един с карцином на ларинкс. Рискът от анафилактична реакция е много по-голям при пациенти с анамнез за алергия към червено месо или ухапване от кърлеж (Кратка характеристика на лекарството), което се наблюдава при двама от пациентите с анафилактичен шок, които предварително са съобщили за алергия към ухапване от насекомо. При единия от пациентите със сърдечен арест се установи АВ блок II степен, за който пациентът не е предоставил анамнестични данни и медицинска документация. Четири от анафилактичните реакции се наблюдаваха през летните месеци при температура над 28 градуса. По време на анафилактичния шок се проведе лечение с:

метилпреднизолон – до 200 мг; антиалерзин – до 2 ампули; калциев глюконат – 1 ампула; глюкоза – 500 мл на бърза капка; квател – 40 мг; както и адреналин 1 амула, с.к. или и.в.

По отношение на по-леките реакции, само при двама пациенти се наложи корекция на две инфузии, поддържаща доза на 75 процента, поради акнеиформен обрив 4 степен, както и прилагане на антибиотично лечение, без прекъсване на ЛЛ и инфузиите. Един пациент реализира 60Gy от планираните 70 Gy и последната инфузия на цетуксимаб поради отказ да продължи терапията, а не поради изразена токсичност на лечението. Един пациент почина от сърдечна коморбидност на втората седмица.

Всички останали 26 пациенти приключиха ЛЛ, съчетано с таргетна терапия в пълен обем, като се наблюдава само умерена токсичност по отношение на кожата и нейните придатъци. При всички пациенти се наблюдава радиодермит и акнеиформен обрив до 3 степен (Табл. 3). При един пациент се наблюдава епинихиум на палец на долен крайник. Не се наблюдава хематологична токсичност. При един пациент по време на цялото лечение се наблюдава левкоцитопения, която е установена при инициалната кръвна картина. Радиационните мукозити се проявиха като 2 – 3 степен, което не наложи корекция на терапията с цетуксимаб, а също и прекъсване на ЛЛ.

Таблица 3. Ранна токсичност

Ранни реакции	Общо 36 (100%)
Алергии	
При натоварваща доза	6 (17%)
При поддържаща доза	0 (0%)
Мукозити	
Степен 1	0 (0%)
Степен 2	11 (39%)
Степен 3	17 (56%)
Степен 4	2 (5%)
Обрив	
Степен 1	1 (3%)
Степен 2	20 (67%)
Степен 3	6 (24%)
Степен 4	2 (6%)
Дисфагия	
Степен 1	3 (12%)
Степен 2	14 (46%)
Степен 3	11 (36%)
Степен 4	2 (6%)
Хематологична токсичност	
Левкопения	0%
Тромбоцитопения	0%
Анемия	0%

Фиг. 1. Акнеиформен обрив 3 седмица – степен 2

Дискусия

Лечението на КГШ включва мултидисциплинарен подход и представлява предизвикателство както за медицинските екипи, така и за фармацевтичната индустрия. Благодарение на новите техники на облъчване, както VMAT и IGRT, съвременното ЛЛ, съчетано с таргетна терапия или ХТ, предлага органосъхраняващ подход при лечение на локално авансирани КГШ. Авансиралите стадии на КГШ заедно с придружаващи фактори като етилизъм, тютюнопушене, незадоволителното общо състояние и статус е причината да се взема предпазливо решение за терапевтичен подход, след внимателно прецизиране на ползите и недостатъците на ЛЛ с таргетна терапия или ХТ. Настоящото проучване включва пациенти стадиранни, планирани и лекувани по унифициран за клиниката протокол.

Препоръките за поведение при неоперабилен КГШ въвеждат т. нар. „Златен стандарт“ за провеждане на ЛЛ, съчетано с цисплатина от 100 мг/м², 1, 22 и 43 ден [10, 15]. Метаанализът върху КГШ, лекувани с ЛЛ, със или без ХТ, установява, че от всички включени 17,346 пациенти 651 пациенти са били с нерезектабилен КГШ, от които само при 142 пациенти е приложена цисплатина 100 мг/м², и то не в пълен обем. В европейско проучване само 54% са приключили трите пълни цикъла цисплатина [17], а в американско – 61% [18]. Това слага под въпрос ползите от провеждането на лечението, от една страна, както и риска от компрометиране на лечението поради изразена токсичност при прилагане на цисплатина, от друга страна, в клиничните случаи, когато имаме възможност за избор според препоръките на световните гайдлайни, което и се описва в литературата

в няколко проучвания още от 1954 година, че поради острата и късната токсичност пациентите не мога да получат лечението с цисплатина в пълен обем [11,19].

В настоящата публикация докладваме опита при прилагане на ЛЛ, съчетано с цетуксимаб.

Според характеристиката на медикамента могат да се развият тежки реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции, в някои случаи с фатален изход. Някои от тези реакции може да са анафилактични или анафилактоидни по характер или да представляват синдром на освобождаване на цитокини (СОЦ). Симптомите могат да се проявят по време на първата инфузия или до няколко часа по-късно или при следващи инфузии. Симптомите може да включват бронхиален спазъм, уртикария, повишаване или спадане на кръвното налягане, загуба на съзнание или шок. В редки случаи са наблюдавани ангина пекторис, инфаркт на миокарда или сърдечен арест (кратка характеристика на лекарството). Подобни реакции наблюдавахме при 6 пациенти при прилагане на натоварващата доза, поради което прилагането на цетуксимаб при тях се прекрати. С изключение на описаните алергични реакции, не се наблюдава друга силно изразена токсичност. 75% от пациентите приключиха лечението в пълен обем, с максимум трета степен странични реакции и с нормално качество на живот.

Резултатите на Bonner от 2006 и 2009 г. докладват следните ранни реакции: мукозити 3 – 4 степен при 55 – 58% от пациентите, дисфагия 3 – 4 степен 26 – 29%, както и 3 – 4 степен на акнеиформен обрив при 2 – 9% от пациентите. Резултатите от настоящото проучване са в унисон с докладваните от Bonner [16, 20]. Докладваните

тежки реакции в проучването варират между 2 – 9%, докато нашите резултати показват тежки реакции при 16% от пациентите, което може да се дължи на различни характеристики на включените пациенти като възраст, общо състояние и придружаващи заболявания. В метаанализ от 2016 г., в който се сравнява дефинитивно ЛЛ, съчетано с цисплатина в едното рамо и дефинитивно ЛЛ, съчетано с цетуксимаб, Jingwen et al. докладват статистически несигнификантни разлики между токсичността в двете групи, с изключение на акнеиформен обрив 3 – 4 степен в рамото с цетуксимаб, както и неутопения, левкоцитопения, остра бъбречна недостатъчност, в рамото с цисплатина. По-силно изразените реакции са докладвани в по-авансираните стадии [21]. Lawrence D. Koutcher et al. докладва за спонтанно кожно кървене при пациенти, провеждащи ЛЛ, съчетано с цетуксимаб [22], което не се наблюдава в нашата група пациенти. През 2010 г. Alexandra Jensen et al. публикуват резултати от институционално проучване при 74 пациенти с КГШ, които са провели ЛЛ, съчетано с цетуксимаб. Докладват алергични реакции при 5,6% от пациентите. 4,2% са прекъснали лечението поради кожна токсичност. При 8,3% токсичността на кожата е над 3 степен, а 6,9% не са продължили лечението поради влошен пърформанс статус [23]. В нашето проучване не се наложи прекъсване на лечението поради изразена токсичност или влошен пърформанс статус,

като един пациент почина от коморбидност.

В разгледаната литература изводът е, че токсичността е индивидуална и подходът се определя от лекуващия екип в зависимост от абсолютната коморбидност, възрастта, общото състояние и анамнестичните данни на пациента. Профилът на токсичността при ЛЛ, съчетано с цетуксимаб, е по-различен от този при ЛЛ, съчетано с цисплатина, като в повечето случаи се докладва токсичност като кожни и алергични реакции и не се наблюдава бъбречна, хематологична токсичност и ототоксичност, както при цисплатината. Комплайънсът на пациентите към лечението е доста по-висок в сравнение с комплаиънса на пациентите, лекувани с цисплатина, и рядко води до прекратяване на лечението и компрометиране на резултатите и качеството на живот. Комплайънсът на пациентите в настоящото проучване е 75%.

Понастоящем това е първото известно проучване в Българската клинична практика по отношение на използване на цетуксимаб в комбинация с ЛЛ при локално авансирани КГШ и докладване на резултати от ранна токсичност и поносимост.

Локорегионалният туморен контрол и общата преживяемост не бяха обект на настоящото проучване и ще бъдат докладвани в следващо съобщение.

Литература:

1. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.8. ISBN 9283204298.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1545–1602.
3. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1459–1544.
4. Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v184-v186
5. Димитрова Н, Вуков М, Валерианова З. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред.. Том XXI, София, 2012
6. Garden AS, Asper JA, Morrison WH, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 2004; 100:1171–1178/.
7. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:1798–1804/
8. The Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1685–1690
9. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091–2098./.

10. Pignon JP1, leMaotre A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *RadiotherOncol.* 2009 Jul; 92(1):4-14.
11. Bernier J, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: An alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer* 2007; 43:35-4.
12. Kies MS, Harari PM. Cetuximab (Imclone/Merck/Bristol-Myers Squibb). *Curr Opin Investig Drugs.* 2002 Jul; 3(7):1092-100. Review.
13. Bonner JA, Raisch KP, Trummell HQ, et al. Enhanced apoptosis with combination C225/radiation treatment serves as the impetus for clinical investigation in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2000; 18 (suppl): 47S-53S.)
14. Ang KK, Berkey BA, Tu V, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 7350-56)
15. NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers V1.2017
16. Bonner J., Harari P., Giralt J., et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck *N Engl J Med.* 2006 Feb 9; 354(6):567-78.
17. Espeli V, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncology* 2012; 48:266-271;
18. Cooper JS, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937-1944.
19. Argiris A, et al. Competing Causes of Death and Second Primary Tumors in Patients with Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer Treated with Chemoradiotherapy. *ClinCancerRes* 2004; 10:1956-1962,
20. Bonner J., Harari P., Giralt J., et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *LancetOncol* 2010; 11: 21-28
21. Huang J., Zhang J., Shi Ch., Liu L., Wei Y. Survival, recurrence and toxicity of HNSCC in comparison of a radiotherapy combination with cisplatin versus cetuximab: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2016; 16(1): 689.
22. Koutcher LD, Wolden S, Lee N. Severe radiation dermatitis in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent radiation and cetuximab. *Am J ClinOncol.* 2009; 32(5):472-6.
23. Jensen A., Bergmann Z., Garcia-Huttenlocher H. et al.. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multi-morbid patient: a single-centre experience. *Head NeckOncol.* 2010; 2: 34.